

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
9. September 2005 (09.09.2005)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 2005/082906 A1**

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: **C07D 473/06**,  
A61K 31/522, A61P 3/10

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2005/001587

(22) Internationales Anmeldedatum:  
17. Februar 2005 (17.02.2005)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
DE 10 2004 009 039.4  
23. Februar 2004 (23.02.2004) DE

(71) Anmelder (nur für AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BE, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CY, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, SZ, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW): **BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH** [DE/DE]; Binger Strasse 173, 55216 INGELHEIM/RHEIN (DE).

(71) Anmelder (nur für DE): **BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG** [DE/DE]; Binger Strasse 173, 55216 INGELHEIM AM RHEIN (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **HIMMELSBACH,**

Frank [DE/DE]; Ahornweg 16, 88441 MITTELBIERACH (DE). **LANGKOPF, Elke** [DE/DE]; Schloss 3, 88447 WARTHUSEN (DE). **ECKHARDT, Matthias** [DE/DE]; Kirschenweg 7, 88400 BIBERACH (DE). **TADAYYON, Mohammad** [GB/DE]; Schölinstrasse 31, 89083 ULM (DE). **THOMAS, Leo** [DE/DE]; Georg-Schinbain-Str. 221, 88400 BIBERACH (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: **BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH**; Binger Strasse 173, 55216 INGELHEIM/RHEIN (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

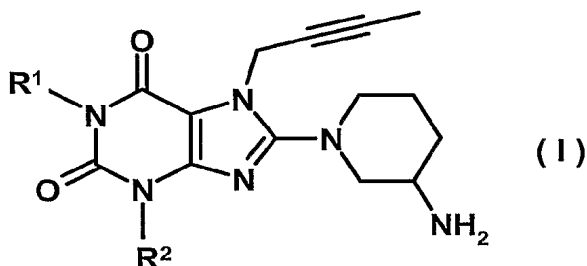
Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: 8-[3-AMINO-PIPERIDIN-1-YL]-XANTHINES, THE PRODUCTION THEREOF, AND THE USE OF THE SAME AS MEDICAMENTS

(54) Bezeichnung: 8-[3-AMINO-PIPERIDIN-1-YL]-XANTHINE, DEREN HERSTELLUNG UND DEREN VERWENDUNG ALS ARZNEIMITTEL



(57) Abstract: The invention relates to substituted xanthines of general formula (I) wherein R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> have the designations cited in patent claims 1 to 3. The invention also relates to the tautomers, stereoisomers, mixtures and salts of said xanthines, exhibiting valuable pharmacological properties, especially an inhibiting effect on the activity of the enzyme dipeptidylpeptidase-IV (DPP-IV).

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft substituierte Xanthine der allgemeinen Formel (I) in denen R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> wie in den Ansprüchen 1 bis 3 definiert sind, deren Tautomere, deren Stereoisomere,

deren Gemische und deren Salze, welche wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, insbesondere eine Hemmwirkung auf die Aktivität des Enzyms Dipeptidylpeptidase-IV (DPP-IV).

WO 2005/082906 A1



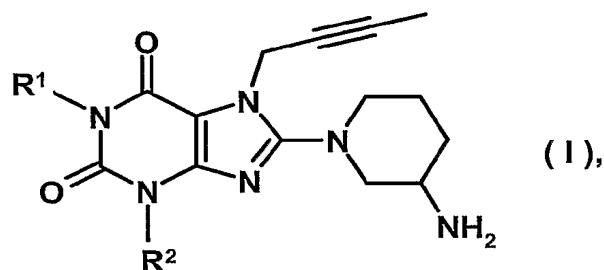
— vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

8-[3-Amino-piperidin-1-yl]-xanthine, deren Herstellung und deren Verwendung  
als Arzneimittel

---

- 5 Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind neue substituierte Xanthine der  
allgemeinen Formel



- 10 deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische und deren Salze,  
insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder orga-  
nischen Säuren, welche wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen,  
insbesondere eine Hemmwirkung auf die Aktivität des Enzyms Dipeptidylpeptidase-  
IV (DPP-IV), deren Herstellung, deren Verwendung zur Prävention oder Behandlung  
15 von Krankheiten oder Zuständen, die in Zusammenhang mit einer erhöhten DPP-IV  
Aktivität stehen oder die durch Reduktion der DPP-IV Aktivität verhindert oder  
gemildert werden können, insbesondere von Diabetes mellitus Typ I oder Typ II, die  
eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) oder ein physiologisch verträgliches Salz  
davon enthaltenden Arzneimittel sowie Verfahren zu deren Herstellung.

20

Strukturähnliche Verbindungen werden beispielsweise in der WO 02/068420 be-  
schrieben.

In der obigen Formel I bedeuten

25

R<sup>1</sup> eine Benzyl-, 2-Fluorbenzyl-, 3-Fluorbenzyl-, 4-Fluorbenzyl-, 2-Chlorbenzyl-, 3-Chlorbenzyl-, 4-Chlorbenzyl-, 2-(Trifluormethyl)-benzyl-, 3-(Trifluormethyl)-benzyl- oder 4-(Trifluormethyl)-benzyl-Gruppe,

- 5 eine 2-Methoxybenzyl-, 3-Methoxybenzyl-, 4-Methoxybenzyl-, 2-(Difluormethoxy)-benzyl-, 3-(Difluormethoxy)-benzyl-, 4-(Difluormethoxy)-benzyl-, 2-(Trifluormethoxy)-benzyl-, 3-(Trifluormethoxy)-benzyl- oder 4-(Trifluormethoxy)-benzyl-Gruppe,

eine 2-Cyanobenzyl-, 3-Cyanobenzyl- oder 4-Cyanobenzyl-Gruppe,

10

eine 2-Cyano-3-methoxy-benzyl-, 2-Cyano-4-methoxy-benzyl-, 2-Cyano-5-methoxy-benzyl-, 2-Cyano-4-fluor-benzyl-, 2-Cyano-5-fluor-benzyl- oder 2-Cyano-6-fluor-benzyl-Gruppe,

- 15 eine 2-Oxo-2-phenyl-ethyl- oder 2-(3-Methoxy-phenyl)-2-oxo-ethyl-Gruppe,

eine 2-(3-Methyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzooxazol-4-yl)-2-oxo-ethyl-Gruppe,

- 20 eine (Pyridin-2-yl)methyl-, (3-Cyanopyridin-2-yl)methyl-, (6-Cyanopyridin-2-yl)methyl-, (5-Cyano-pyridin-2-yl)methyl-, (4-Cyano-pyridin-2-yl)methyl-, (4-Cyano-pyridin-3-yl)methyl-, (3-Cyano-pyridin-4-yl)methyl-, (2-Cyano-pyridin-3-yl)methyl-, (2-Cyano-pyridin-4-yl)methyl-, (5-Cyano-pyridin-3-yl)methyl- oder (6-Cyano-pyridin-3-yl)methyl-Gruppe,

- 25 eine (3-Cyano-chinolin-2-yl)methyl-Gruppe,

eine (1-Cyano-isochinolin-3-yl)methyl- oder (4-Cyano-isochinolin-1-yl)methyl-Gruppe,

eine (4-Methyl-chinazolin-2-yl)methyl-Gruppe,

30

eine (Chinoxalin-6-yl)methyl- oder (2,3-Dimethyl-chinoxalin-6-yl)methyl-Gruppe, oder

eine ([1,5]Naphthyridin-2-yl)methyl-Gruppe und

R<sup>2</sup> eine Cyclopropyl- oder Phenylgruppe,

- 5 deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

Ein zweiter Erfindungsgegenstand betrifft Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R<sup>1</sup> wie vorstehend erwähnt definiert ist und R<sup>2</sup> eine Cyclopropylgruppe darstellt, deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische und deren

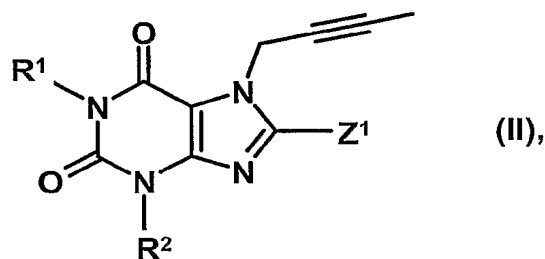
10 Salze.

Ein dritter Erfindungsgegenstand betrifft Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R<sup>1</sup> wie vorstehend erwähnt definiert ist und R<sup>2</sup> eine Phenylgruppe darstellt, deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

15

Erfindungsgemäß erhält man die Verbindungen der allgemeinen Formel I nach an sich bekannten Verfahren, beispielsweise nach folgenden Verfahren:

- 20 a) Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



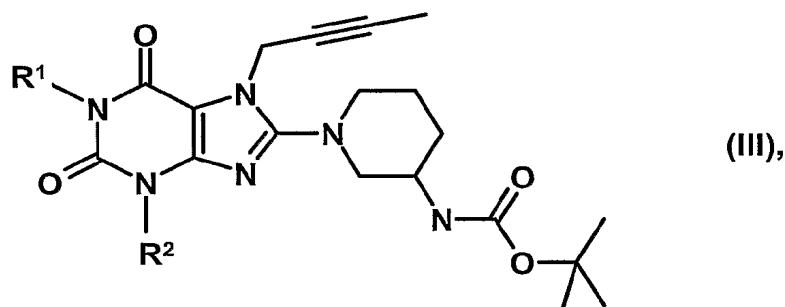
in der

- 25 R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> wie eingangs erwähnt definiert sind und  
Z<sup>1</sup> eine Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, eine substituierte Hydroxy-, Mercapto-, Sulfinyl-, Sulfonyl- oder Sulfonyloxygruppe wie ein Chlor- oder Bromatom, eine

Methansulfonyl- oder Methansulfonyloxygruppe darstellt, mit 3-Aminopiperidin, dessen Enantiomeren oder dessen Salzen.

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Isopropanol, Butanol, Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Ethylen-  
glycolmonomethylether, Ethylenglycoldiethylether oder Sulfolan gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen oder tertiären organischen Base, z.B. Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat oder Kaliumhydroxid, einer tertiären organischen Base, z.B. Triethylamin, oder in Gegenwart von N-Ethyl-diisopropylamin (Hünig-Base), wobei diese organischen Basen gleichzeitig auch als Lösungsmittel dienen können, und gegebenenfalls in Gegenwart eines Reaktionsbeschleunigers wie einem Alkalihalogenid oder einem Katalysator auf Palladiumbasis bei Temperaturen zwischen -20 und 180°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -10 und 120°C, durchgeführt. Die Umsetzung kann jedoch auch ohne Lösungsmittel oder in einem Überschuß des 3-Aminopiperidins durchgeführt werden.

b) Entschützung einer Verbindung der allgemeinen Formel



R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> wie eingangs erwähnt definiert sind.

Die Abspaltung des tert.-Butyloxycarbonylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Trifluoressigsäure oder Salzsäure oder durch Behandlung mit Bromtrimethylsilan oder Iodtrimethylsilan gegebenenfalls unter Verwendung eines Lösungsmittels wie Methylenchlorid, Essigester, Dioxan, Methanol, Isopropanol oder Diethylether bei Temperaturen zwischen 0 und 80°C.

Bei den vorstehend beschriebenen Umsetzungen können gegebenenfalls vorhandene reaktive Gruppen wie Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppen während der Umsetzung durch übliche Schutzgruppen geschützt werden, welche nach der  
5 Umsetzung wieder abgespalten werden.

Beispielsweise kommen als Schutzreste für eine Amino-, Alkylamino- oder Imino-  
gruppe die Formyl-, Acetyl-, Trifluoracetyl-, Ethoxycarbonyl-, tert.-Butoxycarbonyl-,  
Benzyloxycarbonyl-, Benzyl-, Methoxybenzyl- oder 2,4-Dimethoxybenzylgruppe und  
10 für die Aminogruppe zusätzlich die Phthalylgruppe in Betracht.

Die gegebenenfalls anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes erfolgt beispielsweise hydrolytisch in einem wässrigen Lösungsmittel, z.B. in Wasser, Isopropanol/Wasser, Essigsäure/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser oder Dioxan/Wasser, in Gegenwart einer Säure wie Trifluoressigsäure, Salzsäure oder Schwefelsäure  
15 oder in Gegenwart einer Alkalibase wie Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid oder aprotisch, z.B. in Gegenwart von Jodtrimethylsilan, bei Temperaturen zwischen 0 und 120°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 100°C.

Die Abspaltung eines Benzyl-, Methoxybenzyl- oder Benzyloxycarbonylrestes erfolgt jedoch beispielsweise hydrogenolytisch, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise jedoch bei  
20 Raumtemperaturen zwischen 20 und 60°C, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar. Die Abspaltung eines 2,4-Dimethoxybenzylrestes erfolgt jedoch vorzugsweise in Trifluoressigsäure in Gegenwart von Anisol.

Die Abspaltung eines tert.-Butyloxycarbonylrestes erfolgt vorzugsweise durch  
30 Behandlung mit einer Säure wie Trifluoressigsäure oder Salzsäure oder durch

Behandlung mit Jodtrimethylsilan gegebenenfalls unter Verwendung eines Lösungsmittels wie Methylenchlorid, Dioxan, Methanol oder Diethylether.

5 Die Abspaltung eines Trifluoracetylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Salzsäure gegebenenfalls in Gegenwart eines Lösungsmittels wie Essigsäure bei Temperaturen zwischen 50 und 120°C oder durch Behandlung mit Natronlauge gegebenenfalls in Gegenwart eines Lösungsmittels wie Tetrahydrofuran bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C.

10 Die Abspaltung eines Phthalylrestes erfolgt vorzugsweise in Gegenwart von Hydrazin oder eines primären Amins wie Methylamin, Ethylamin oder n-Butylamin in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, Toluol/Wasser oder Dioxan bei Temperaturen zwischen 20 und 50°C.

15 Ferner können die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, wie bereits eingangs erwähnt wurde, in ihre Enantiomeren und/oder Diastereomeren aufgetrennt werden. So können beispielsweise cis-/trans-Gemische in ihre cis- und trans-Isomere, und Verbindungen mit mindestens einem optisch aktiven Kohlenstoffatom in ihre Enantiomeren aufgetrennt werden.

20

So lassen sich beispielsweise die erhaltenen cis-/trans-Gemische durch Chromatographie in ihre cis- und trans-Isomeren, die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, welche in Racematen auftreten, nach an sich bekannten Methoden (siehe Allinger N. L. und Eliel E. L. in "Topics in Stereochemistry", Vol. 6, Wiley  
25 Interscience, 1971) in ihre optischen Antipoden und Verbindungen der allgemeinen Formel I mit mindestens 2 asymmetrischen Kohlenstoffatomen auf Grund ihrer physikalisch-chemischen Unterschiede nach an sich bekannten Methoden, z.B. durch Chromatographie und/oder fraktionierte Kristallisation, in ihre Diastereomeren auftrennen, die, falls sie in racemischer Form anfallen, anschließend wie oben  
30 erwähnt in die Enantiomeren getrennt werden können.



- Die Enantiomerentrennung erfolgt vorzugsweise durch Säulentrennung an chiralen Phasen oder durch Umkristallisieren aus einem optisch aktiven Lösungsmittel oder durch Umetzen mit einer, mit der racemischen Verbindung Salze oder Derivate wie z.B. Ester oder Amide bildenden optisch aktiven Substanz, insbesondere Säuren und
- 5 ihre aktivierten Derivate oder Alkohole, und Trennen des auf diese Weise erhaltenen diastereomeren Salzgemisches oder Derivates, z.B. auf Grund von verschiedenen Löslichkeiten, wobei aus den reinen diastereomeren Salzen oder Derivaten die freien Antipoden durch Einwirkung geeigneter Mittel freigesetzt werden können. Besonders gebräuchliche, optisch aktive Säuren sind z.B. die D- und L-Formen von Weinsäure
- 10 oder Dibenzoylweinsäure, Di-O-p-toluoyl-weinsäure, Äpfelsäure, Mandelsäure, Camphersulfonsäure, Glutaminsäure, Asparaginsäure oder Chinasäure. Als optisch aktiver Alkohol kommt beispielsweise (+)- oder (-)-Menthol und als optisch aktiver Acylrest in Amiden beispielsweise (+)-oder (-)-Menthyloxycarbonyl in Betracht.
- 15 Desweiteren können die erhaltenen Verbindungen der Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, übergeführt werden. Als Säuren kommen hierfür beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, Phosphorsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure,
- 20 Zitronensäure, Weinsäure oder Maleinsäure in Betracht.

Die als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formeln II und III sind entweder literaturbekannt oder man erhält diese nach an sich literaturbekannten Verfahren (siehe Beispiele I bis VII).

25

Wie bereits eingangs erwähnt, weisen die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I und ihre physiologisch verträglichen Salze wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere eine Hemmwirkung auf das Enzym DPP-IV.

30

Die biologischen Eigenschaften der neuen Verbindungen wurden wie folgt geprüft:

Die Fähigkeit der Substanzen und ihrer entsprechenden Salze, die DPP-IV Aktivität zu hemmen, kann in einem Versuchsaufbau gezeigt werden, in dem ein Extrakt der humanen Koloncarcinomzelllinie Caco-2 als DPP IV Quelle benutzt wird. Die Differenzierung der Zellen, um die DPP-IV Expression zu induzieren, wurde nach der

5 Beschreibung von Reiher et al. in einem Artikel mit dem Titel "Increased expression of intestinal cell line Caco-2" , erschienen in Proc. Natl. Acad. Sci. Vol. 90, Seiten 5757-5761 (1993), durchgeführt. Der Zellextrakt wurde von in einem Puffer (10 mM Tris HCl, 0.15 M NaCl, 0.04 t.i.u. Aprotinin, 0.5% Nonidet-P40, pH 8.0) solubilisierten Zellen durch Zentrifugation bei 35,000 g für 30 Minuten bei 4°C (zur Entfernung von

10 Zelltrümmern) gewonnen.

Der DPP-IV Assay wurde wie folgt durchgeführt:

50 µl Substratlösung (AFC; AFC ist Amido-4-trifluormethylcoumarin), Endkonzentration 100 µM, wurden in schwarze Mikrotiterplatten vorgelegt. 20 µl Assay Puffer (Endkonzentrationen 50 mM Tris HCl pH 7.8, 50 mM NaCl, 1 % DMSO) wurde zu-

15 pipettiert. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 30 µl solubilisiertem Caco-2 Protein (Endkonzentration 0.14 µg Protein pro Well) gestartet. Die zu überprüfenden Testsubstanzen wurden typischerweise in 20 µl vorverdünnt zugefügt, wobei das Assay-

20 puffervolumen dann entsprechend reduziert wurde. Die Reaktion wurde bei Raumtemperatur durchgeführt, die Inkubationsdauer betrug 60 Minuten. Danach wurde die Fluoreszenz in einem Victor 1420 Multilabel Counter gemessen, wobei die Anregungswellenlänge bei 405 nm und die Emissionswellenlänge bei 535 nm lag. Leerwerte (entsprechend 0 % Aktivität) wurden in Ansätzen ohne Caco-2 Protein

25 (Volumen ersetzt durch Assay Puffer), Kontrollwerte (entsprechend 100 % Aktivität) wurden in Ansätzen ohne Substanzzusatz erhalten. Die Wirkstärke der jeweiligen Testsubstanzen, ausgedrückt als IC<sub>50</sub> Werte, wurden aus Dosis-Wirkungs Kurven berechnet, die aus jeweils 11 Meßpunkten bestanden. Hierbei wurden folgende Ergebnisse erhalten:

Verbindung (Beispiel Nr.)	DPP IV-Hemmung IC <sub>50</sub> [nM]
1	3.6
1(1)	2.7
1(8)	4.9
1(10)	8.1
1(13)	4.0
1(15)	1.5

Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen sind gut verträglich, da beispielsweise nach oraler Gabe von 10 mg/kg der Verbindung des Beispiels 1(8) an Ratten keine Änderungen im Verhalten der Tiere beobachtet werden konnten.

5

Im Hinblick auf die Fähigkeit, die DPP-IV Aktivität zu hemmen, sind die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I und ihre entsprechenden pharmazeutisch akzeptablen Salze geeignet, alle diejenigen Zustände oder Krankheiten zu beeinflussen, die durch eine Hemmung der DPP-IV Aktivität beeinflusst werden können. Es ist daher zu erwarten, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Prävention oder Behandlung von Krankheiten oder Zuständen wie Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2, Prädiabetes, Verminderung der Glukosetoleranz oder Veränderungen im Nüchternblutzucker, diabetische Komplikationen (wie z.B. Retinopathie, Nephropathie oder Neuropathien), metabolische Azidose oder Ketose, reaktiver Hypoglykämie, Insulinresistenz, Metabolischem Syndrom, Dyslipidämien unterschiedlichster Genese, Arthritis, Atherosklerose und verwandte Erkrankungen, Adipositas, Allograft Transplantation und durch Calcitonin verursachte Osteoporose geeignet sind. Darüberhinaus sind diese Substanzen geeignet, die B-Zelldegeneration wie z.B. Apoptose oder Nekrose von pankreatischen B-Zellen zu verhindern. Die Substanzen sind weiter geeignet, die Funktionalität von pankreatischen Zellen zu verbessern oder wiederherzustellen, daneben die Anzahl und Größe von pankreatischen B-Zellen zu erhöhen. Zusätzlich und begründet durch die Rolle der Glucagon-Like Peptide, wie z.B. GLP-1 und GLP-2 und deren Verknüpfung mit DPP-IV Inhibition, wird erwartet, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen geeignet sind, um unter

10

15

20

anderem einen sedierenden oder angstlösenden Effekt zu erzielen, darüberhinaus katabole Zustände nach Operationen oder hormonelle Stressantworten günstig zu beeinflussen oder die Mortalität und Morbidität nach Myokardinfarkt reduzieren zu können. Darüberhinaus sind sie geeignet zur Behandlung von allen Zuständen, die  
5 im Zusammenhang mit oben genannten Effekten stehen und durch GLP-1 oder GLP-2 vermittelt sind. Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind ebenfalls als Diuretika oder Antihypertensiva einsetzbar und zur Prävention und Behandlung des akuten Nierenversagens geeignet. Weiterhin sind die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung entzündlicher Erkrankungen der Atemwege einsetzbar. Ebenso sind sie  
10 zur Prävention und Therapie von chronischen entzündlichen Darmerkrankungen wie z.B. Reizdarmsyndrom (IBS), Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa ebenso wie bei Pankreatitis geeignet. Des weiteren wird erwartet, daß sie bei jeglicher Art von Verletzung oder Beeinträchtigung im Gastrointestinaltrakt eingesetzt werden können wie auch z.B. bei Kolitiden und Enteriden. Darüberhinaus wird erwartet, daß DPP-IV  
15 Inhibitoren und somit auch die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung der Unfruchtbarkeit oder zur Verbesserung der Fruchtbarkeit beim Menschen oder im Säugetierorganismus verwendet werden können, insbesondere dann, wenn die Unfruchtbarkeit im Zusammenhang mit einer Insulinresistenz oder mit dem polyzystischen Ovarialsyndrom steht. Auf der anderen Seite sind diese Substanzen  
20 geeignet, die Motilität der Spermien zu beeinflussen und sind damit als Kontrazeptiva zur Verwendung beim Mann einsetzbar. Des weiteren sind die Substanzen geeignet, Mangelzustände von Wachstumshormon, die mit Minderwuchs einhergehen, zu beeinflussen, sowie bei allen Indikationen sinnvoll eingesetzt werden können, bei denen Wachstumshormon verwendet werden kann. Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind auf Grund ihrer Hemmwirkung gegen DPP IV auch geeignet zur Be-  
25 handlung von verschiedenen Autoimmunerkrankungen wie z.B. rheumatoide Arthritis, Multiple Sklerose, Thyreoditiden und Basedow'scher Krankheit etc.. Darüberhinaus können sie eingesetzt werden bei viralen Erkrankungen wie auch z.B. bei HIV Infektionen, zur Stimulation der Blutbildung, bei benigner Prostatahyperplasie, bei Gingivitiden, sowie zur Behandlung von neuronalen Defekten und neur-  
30 degenerativen Erkrankungen wie z.B. Morbus Alzheimer. Beschriebene Verbindungen sind ebenso zu verwenden zur Therapie von Tumoren, insbesondere zur Ver-

- änderung der Tumordinvasion wie auch Metastatisierung, Beispiele hier sind die Anwendung bei T-Zell Lymphomen, akuter lymphoblastischer Leukämie, zellbasierende Schilddrüsenkarzinome, Basalzellkarzinome oder Brustkarzinome. Weitere Indikationen sind Schlaganfall, Ischämien verschiedenster Genese, Morbus Parkinson und Migräne. Darüberhinaus sind weitere Indikationsgebiete follikuläre und epidermale Hyperkeratosen, erhöhte Keratinozytenproliferation, Psoriasis, Enzephalomyelitiden, Glomerulonephritiden, Lipodystrophien, sowie psychosomatische, depressive und neuropsychiatrische Erkrankungen verschiedenster Genese.
- 10 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in Kombination mit anderen Wirkstoffen verwendet werden. Zu den zu einer solchen Kombination geeigneten Therapeutika gehören z.B. Antidiabetika, wie etwa Metformin, Sulfonylharnstoffe (z.B. Glibenclamid, Tolbutamid, Glimepiride), Nateglinide, Repaglinide, Thiazolidindione (z.B. Rosiglitazone, Pioglitazone), PPAR-gamma-Agonisten (z.B. GI 262570)
- 15 und -Antagonisten, PPAR-gamma/alpha Modulatoren (z.B. KRP 297), PPAR-gamma/alpha/delta Modulatoren, AMPK-Aktivatoren, ACC1 und ACC2 Inhibitoren, DGAT-Inhibitoren, SMT3-Rezeptor-Agonisten, 11 $\beta$ -HSD-Inhibitoren, FGF19-Agonisten oder -Mimetika, alpha-Glucosidasehemmer (z.B. Acarbose, Voglibose), andere DPPIV Inhibitoren, alpha2-Antagonisten, Insulin und Insulinanaloga, GLP-1
- 20 und GLP-1 Analoga (z.B. Exendin-4) oder Amylin. Daneben sind Kombinationen mit SGLT2-Inhibitoren wie T-1095 oder KGT-1251 (869682), Inhibitoren der Protein-tyrosinphosphatase 1, Substanzen, die eine deregulierte Glucoseproduktion in der Leber beeinflussen, wie z.B. Inhibitoren der Glucose-6-phosphatase, oder der Fructose-1,6-bisphosphatase, der Glycogenphosphorylase, Glucagonrezeptor
- 25 Antagonisten und Inhibitoren der Phosphoenolpyruvatcarboxykinase, der Glykogensynthasekinase oder der Pyruvatdehydrokinase, Lipidsenker, wie etwa HMG-CoA-Reduktasehemmer (z.B. Simvastatin, Atorvastatin), Fibrate (z.B. Bezafibrat, Fenofibrat), Nikotinsäure und deren Derivate, PPAR-alpha Agonisten, PPAR-delta Agonisten, ACAT Inhibitoren (z.B. Avasimibe) oder Cholesterolsorptionsinhibitoren
- 30 wie zum Beispiel Ezetimibe, gallensäurebindende Substanzen wie zum Beispiel Colestyramin, Hemmstoffe des ilealen Gallensäuretransportes, HDL-erhöhende Verbindungen wie zum Beispiel Inhibitoren von CETP oder Regulatoren von ABC1

oder LXRalpha Antagonisten, LXRbeta Agonisten oder LXRalpha/beta Regulatoren oder Wirkstoffe zur Behandlung von Obesitas, wie etwa Sibutramin oder Tetrahydrolipstatin, Dexfenfluramin, Axokine, Antagonisten des Cannabinoid1 Rezeptors, MCH-1 Rezeptorantagonisten, MC4 Rezeptor Agonisten, NPY5 oder NPY2 Antagonisten  
5 oder  $\beta_3$ -Agonisten wie SB-418790 oder AD-9677 ebenso wie Agonisten des 5HT2c Rezeptors möglich.

Daneben ist eine Kombination mit Medikamenten zur Beeinflussung des Bluthochdrucks wie z.B. All Antagonisten oder ACE Inhibitoren, Diuretika,  $\beta$ -Blocker, Ca-  
10 Antagonisten und anderen oder Kombinationen daraus geeignet.

Die zur Erzielung einer entsprechenden Wirkung erforderliche Dosierung beträgt zweckmäßigerweise bei intravenöser Gabe 1 bis 100 mg, vorzugsweise 1 bis 30 mg, und bei oraler Gabe 1 bis 1000 mg, vorzugsweise 1 bis 100 mg, jeweils 1 bis 4 x  
15 täglich. Hierzu lassen sich die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen der Formel I, gegebenenfalls in Kombination mit anderen Wirksubstanzen, zusammen mit einem oder mehreren inerten üblichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z.B. mit Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Was-  
20 ser/Ethanol, Wasser/Glycerin, Wasser/Sorbit, Wasser/Polyethylenglykol, Propylen-glykol, Cetylstearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Substanzen wie Hartfett oder deren geeigneten Gemischen, in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragées, Kapseln, Pulver, Suspensionen oder Zäpfchen einarbeiten.

25 Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern:

## Herstellung der Ausgangsverbindungen

Beispiel I

1-[2-(3-Methyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzooxazol-4-yl)-2-oxo-ethyl]-3-cyclopropyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(R)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

- 5 Ein Gemisch aus 250 mg 3-Cyclopropyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(R)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin, 175 mg 4-(2-Brom-acetyl)-3-methyl-3H-benzooxazol-2-on und 300 mg Kaliumcarbonat in 3 ml N,N-Dimethylformamid wird eine Stunden bei 75°C gerührt, dann werden nochmals 60 mg 4-(2-Brom-acetyl)-3-methyl-3H-benzooxazol-2-on zugegeben. Nach weiteren 1.5 Stunden ist die Umsetzung vollständig und das Reaktionsgemisch wird mit Eiswasser versetzt. Der auskristallisierte Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und in Methylenchlorid gelöst. Die Lösung wird über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das Rohprodukt wird mit Diethylether zur Kristallisation gebracht, abgesaugt und getrocknet.
- 10
- 15

Ausbeute: 310 mg (87 % der Theorie)

R<sub>F</sub>-Wert: 0.56 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 95:5)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 632 [M+H]<sup>+</sup>

- 20 Analog Beispiel I werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 1-[(4-Methyl-chinazolin-2-yl)methyl]-3-cyclopropyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(R)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R<sub>F</sub>-Wert: 0.40 (Kieselgel, Essigester)

- 25 Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 599 [M+H]<sup>+</sup>

(2) 1-[2-(3-Methoxy-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-cyclopropyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(R)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R<sub>F</sub>-Wert: 0.60 (Kieselgel, Methylenchlorid/Essigester = 1:1)

- 30 Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 591 [M+H]<sup>+</sup>

(3) 1-[(4-Cyano-isochinolin-1-yl)methyl]-3-cyclopropyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(R)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R<sub>F</sub>-Wert: 0.65 (Kieselgel, Essigester)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 609 [M+H]<sup>+</sup>

5

(4) 1-[(1-Cyano-isochinolin-3-yl)methyl]-3-cyclopropyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(R)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R<sub>F</sub>-Wert: 0.59 (Kieselgel, Essigester/Petrolether = 4:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 609 [M+H]<sup>+</sup>

10

(5) 1-[[[1,5]Naphthyridin-2-yl)methyl]-3-cyclopropyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(R)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R<sub>F</sub>-Wert: 0.48 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 95:5)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 585 [M+H]<sup>+</sup>

15

(6) 1-[(2,3-Dimethyl-chinoxalin-6-yl)methyl]-3-cyclopropyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(R)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R<sub>F</sub>-Wert: 0.38 (Kieselgel, Essigester)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 613 [M+H]<sup>+</sup>

20

(7) 1-(2-Oxo-2-phenyl-ethyl)-3-phenyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(R)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R<sub>F</sub>-Wert: 0.65 (Kieselgel, Methylenchlorid/Essigester = 7:3)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 597 [M+H]<sup>+</sup>

25

(8) 1-[(4-Methyl-chinazolin-2-yl)methyl]-3-phenyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(R)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R<sub>F</sub>-Wert: 0.67 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

30 Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 635 [M+H]<sup>+</sup>



(9) 1-[2-(3-Methyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzooxazol-4-yl)-2-oxo-ethyl]-3-phenyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(*R*)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R<sub>F</sub>-Wert: 0.52 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 95:5)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 668 [M+H]<sup>+</sup>

5

(10) 1-[2-(3-Methoxy-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-phenyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(*R*)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R<sub>F</sub>-Wert: 0.85 (Kieselgel, Methylenchlorid/Essigester = 1:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 627 [M+H]<sup>+</sup>

10

(11) 1-[(4-Cyano-isochinolin-1-yl)methyl]-3-phenyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(*R*)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R<sub>F</sub>-Wert: 0.85 (Kieselgel, Essigester)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 645 [M+H]<sup>+</sup>

15

(12) 1-[(1-Cyano-isochinolin-3-yl)methyl]-3-phenyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(*R*)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R<sub>F</sub>-Wert: 0.74 (Kieselgel, Essigester/Petrolether = 4:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 645 [M+H]<sup>+</sup>

20

(13) 1-[[1,5]Naphthyridin-2-yl)methyl]-3-phenyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(*R*)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R<sub>F</sub>-Wert: 0.62 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 95:5)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 621 [M+H]<sup>+</sup>

25

(14) 1-[(2,3-Dimethyl-chinoxalin-6-yl)methyl]-3-phenyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(*R*)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R<sub>F</sub>-Wert: 0.59 (Kieselgel, Essigester)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 649 [M+H]<sup>+</sup>

30

(15) 1-(2-Cyano-benzyl)-3-phenyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(*R*)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.90 (Kieselgel, Methylenchlorid/Essigester = 1:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 594 [M+H]<sup>+</sup>

(17) 1-(2-Cyano-benzyl)-3-cyclopropyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(R)-3-(tert.-butyloxy-

5 carbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.70 (Kieselgel, Methylenchlorid/Essigester = 1:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 558 [M+H]<sup>+</sup>

### Beispiel II

10 3-Cyclopropyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(R)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Hergestellt durch Umsetzung von 3-Cyclopropyl-7-(2-butin-1-yl)-8-brom-xanthin mit (R)-3-tert.-Butyloxycarbonylamino-piperidin in Gegenwart von Kaliumcarbonat in Dimethylsulfoxid bei 80°C.

15 R<sub>f</sub>-Wert: 0.35 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/Trifluoressigsäure = 50:50:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 443 [M+H]<sup>+</sup>

Analog Beispiel II wird folgende Verbindung erhalten:

20

(1) 3-Phenyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(R)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.25 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/Trifluoressigsäure = 50:50:1)

25 Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 479 [M+H]<sup>+</sup>

### Beispiel III

3-Cyclopropyl-7-(2-butin-1-yl)-8-brom-xanthin

Hergestellt durch Umsetzung von 3-Cyclopropyl-8-brom-xanthin mit 1-Brom-2-butin in Gegenwart von Diisopropylethylamin in N,N-Dimethylformamid bei Raumtemperatur.

30

R<sub>f</sub>-Wert: 0.45 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/  
Trifluoressigsäure = 50:50:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 323, 325 [M+H]<sup>+</sup>

- 5 Analog Beispiel III wird folgende Verbindung erhalten:

(1) 3-Phenyl-7-(2-buten-1-yl)-8-brom-xanthin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.41 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/  
Trifluoressigsäure = 50:50:1)

- 10 Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 359, 361 [M+H]<sup>+</sup>

#### Beispiel IV

##### 3-Cyclopropyl-8-brom-xanthin

Hergestellt durch Umsetzung von 3-Cyclopropyl-xanthin mit Brom in Gegenwart von  
15 Kaliumcarbonat in Acetonitril bei 60°C.

R<sub>f</sub>-Wert: 0.65 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/  
Trifluoressigsäure = 50:50:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 271, 273 [M+H]<sup>+</sup>

- 20 Analog Beispiel IV wird folgende Verbindung erhalten:

(1) 3-Phenyl-8-brom-xanthin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.54 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/  
Trifluoressigsäure = 50:50:1)

- 25 Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 307, 309 [M+H]<sup>+</sup>

#### Beispiel V

##### 4-(2-Brom-acetyl)-3-methyl-3H-benzooxazol-2-on

Hergestellt durch Bromierung von 4-Acetyl-3-methyl-3H-benzooxazol-2-on in  
30 Methylenchlorid bei Raumtemperatur.

R<sub>f</sub>-Wert: 0.50 (Kieselgel, Petrolether/Essigester = 2:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 270, 272 [M+H]<sup>+</sup>

Beispiel VI4-Acetyl-3-methyl-3H-benzooxazol-2-on

Hergestellt durch Umsetzung von 4-Acetyl-3H-benzooxazol-2-on mit Methyljodid in

- 5 Gegenwart von Kalium-tert.-butylat in N,N-Dimethylformamid bei Raumtemperatur.

R<sub>f</sub>-Wert: 0.40 (Kieselgel, Petrolether/Essigester = 2:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 192 [M+H]<sup>+</sup>

Beispiel VII

- 10 1-Brommethyl-4-cyano-isochinolin

Hergestellt durch Behandlung von 1-Methyl-4-cyano-isochinolin mit N-Brom-succinimid in Gegenwart von Azobisisobutyronitril in Tetrachlorkohlenstoff unter Rückfluss.

R<sub>f</sub>-Wert: 0.58 (Kieselgel, Methylenchlorid)

- 15 Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 247, 249 [M+H]<sup>+</sup>

Analog Beispiel VII werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 3-Brommethyl-1-cyano-isochinolin

- 20 R<sub>f</sub>-Wert: 0.61 (Kieselgel, Methylenchlorid)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 247, 249 [M+H]<sup>+</sup>

(2) 2-Brommethyl-[1,5]naphthyridin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.60 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid)

- 25 Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 223, 225 [M+H]<sup>+</sup>

## Herstellung der Endverbindungen

Beispiel 1

1-[2-(3-Methyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzooxazol-4-yl)-2-oxo-ethyl]-3-cyclopropyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Zu 300 mg 1-[2-(3-Methyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzooxazol-4-yl)-2-oxo-ethyl]-3-cyclopropyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(R)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin in 5 ml Methylenchlorid werden 1.5 ml isopropanolische Salzsäure (5-6 M) gegeben und das Reaktionsgemisch wird 5.5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Anschließend wird es mit 8 ml 1N Natronlauge alkalisch gestellt und mit einem Gemisch aus Methylenchlorid und Methanol extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Der Kolbenrückstand wird über eine Kieselgelsäule mit Methylenchlorid/Methanol/methanolischer Ammoniaklösung (98:2:0 auf 94:5:1) als Laufmittel chromatographiert. Das Rohprodukt wird mit Diethylether zur Kristallisation gebracht, abgesaugt, gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 140 mg (55 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 168-171°C

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 532 [M+H]<sup>+</sup>

Analog Beispiel 1 werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 1-[(4-Methyl-chinazolin-2-yl)methyl]-3-cyclopropyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(BOC-Spaltung erfolgt mit Trifluoressigsäure)

R<sub>F</sub>-Wert: 0.55 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/Trifluoressigsäure = 50:50:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 499 [M+H]<sup>+</sup>

(2) 1-[2-(3-Methoxy-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-cyclopropyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(BOC-Spaltung erfolgt mit Trifluoressigsäure)

R<sub>F</sub>-Wert: 0.35 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/  
Trifluoressigsäure = 50:50:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 491 [M+H]<sup>+</sup>

- 5 (3) 1-[(4-Cyano-isochinolin-1-yl)methyl]-3-cyclopropyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((*R*)-3-amino-  
piperidin-1-yl)-xanthin

R<sub>F</sub>-Wert: 0.38 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak =  
90:10:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 509 [M+H]<sup>+</sup>

10

- (4) 1-[(1-Cyano-isochinolin-3-yl)methyl]-3-cyclopropyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((*R*)-3-amino-  
piperidin-1-yl)-xanthin

R<sub>F</sub>-Wert: 0.32 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak =  
90:10:1)

- 15 Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 509 [M+H]<sup>+</sup>

- (5) 1-[[[1,5]Naphthyridin-2-yl)methyl]-3-cyclopropyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((*R*)-3-amino-  
piperidin-1-yl)-xanthin

20 R<sub>F</sub>-Wert: 0.39 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak =  
90:10:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 485 [M+H]<sup>+</sup>

- (6) 1-[(2,3-Dimethyl-chinoxalin-6-yl)methyl]-3-cyclopropyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((*R*)-3-  
amino-piperidin-1-yl)-xanthin

25 R<sub>F</sub>-Wert: 0.50 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak =  
90:10:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 513 [M+H]<sup>+</sup>

- 30 (7) 1-(2-Oxo-2-phenyl-ethyl)-3-phenyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-  
xanthin

R<sub>F</sub>-Wert: 0.40 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak =  
90:10:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 497 [M+H]<sup>+</sup>

(8) 1-[(4-Methyl-chinazolin-2-yl)methyl]-3-phenyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

5 R<sub>f</sub>-Wert: 0.32 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 535 [M+H]<sup>+</sup>

10 (9) 1-[2-(3-Methyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzooxazol-4-yl)-2-oxo-ethyl]-3-phenyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.53 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 568 [M+H]<sup>+</sup>

15 (10) 1-[2-(3-Methoxy-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-phenyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.30 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/Trifluoressigsäure = 50:50:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 527 [M+H]<sup>+</sup>

20

(11) 1-[(4-Cyano-isochinolin-1-yl)methyl]-3-phenyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.45 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

25 Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 545 [M+H]<sup>+</sup>

(12) 1-[(1-Cyano-isochinolin-3-yl)methyl]-3-phenyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

30 R<sub>f</sub>-Wert: 0.37 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 545 [M+H]<sup>+</sup>

(13) 1-[[[1,5]Naphthyridin-2-yl)methyl]-3-phenyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.42 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

5 Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 521 [M+H]<sup>+</sup>

(14) 1-[(2,3-Dimethyl-chinoxalin-6-yl)methyl]-3-phenyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.51 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

10 Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 549 [M+H]<sup>+</sup>

(15) 1-(2-Cyano-benzyl)-3-phenyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

15 (BOC-Spaltung erfolgt mit Trifluoressigsäure)

R<sub>f</sub>-Wert: 0.45 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/Trifluoressigsäure = 50:50:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 494 [M+H]<sup>+</sup>

20 (16) 1-(2-Cyano-benzyl)-3-cyclopropyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.45 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/Trifluoressigsäure = 50:50:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 458 [M+H]<sup>+</sup>

25

Analog den vorstehenden Beispielen und anderen literaturbekannten Verfahren können auch folgende Verbindungen erhalten werden:

30 (1) 1-(2-Cyano-4-fluor-benzyl)-3-phenyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin



(2) 1-(2-Cyano-5-fluor-benzyl)-3-phenyl-7-(2-buten-1-yl)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

5 (3) 1-(2-Cyano-6-fluor-benzyl)-3-phenyl-7-(2-buten-1-yl)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(4) 1-(3-Cyanobenzyl)-3-phenyl-7-(2-buten-1-yl)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

10 (5) 1-(4-Cyanobenzyl)-3-phenyl-7-(2-buten-1-yl)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(6) 1-Benzyl-3-phenyl-7-(2-buten-1-yl)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

15 (7) 1-[(Pyridin-2-yl)methyl]-3-phenyl-7-(2-buten-1-yl)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(8) 1-(2-Chlorobenzyl)-3-phenyl-7-(2-buten-1-yl)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(9) 1-(2-Fluor-benzyl)-3-phenyl-7-(2-buten-1-yl)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

20 (10) 1-[(3-Cyano-pyridin-2-yl)methyl]-3-phenyl-7-(2-buten-1-yl)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

25 (11) 1-[(6-Cyano-pyridin-2-yl)methyl]-3-phenyl-7-(2-buten-1-yl)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(12) 1-[(5-Cyano-pyridin-2-yl)methyl]-3-phenyl-7-(2-buten-1-yl)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

30 (13) 1-[(4-Cyano-pyridin-2-yl)methyl]-3-phenyl-7-(2-buten-1-yl)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

- (14) 1-[(4-Cyano-pyridin-3-yl)methyl]-3-phenyl-7-(2-butan-1-yl)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- 5 (15) 1-[(3-Cyano-pyridin-4-yl)methyl]-3-phenyl-7-(2-butan-1-yl)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (16) 1-[(2-Cyano-pyridin-3-yl)methyl]-3-phenyl-7-(2-butan-1-yl)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- 10 (17) 1-[(2-Cyano-pyridin-4-yl)methyl]-3-phenyl-7-(2-butan-1-yl)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (18) 1-[(5-Cyano-pyridin-3-yl)methyl]-3-phenyl-7-(2-butan-1-yl)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- 15 (19) 1-[(6-Cyano-pyridin-3-yl)methyl]-3-phenyl-7-(2-butan-1-yl)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (20) 1-(2-Cyano-4-methoxy-benzyl)-3-phenyl-7-(2-butan-1-yl)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- 20 (21) 1-(2-Cyano-5-methoxy-benzyl)-3-phenyl-7-(2-butan-1-yl)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (22) 1-[(3-Cyano-chinolin-2-yl)methyl]-3-phenyl-7-(2-butan-1-yl)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- 25 (23) 1-(2-Methoxy-benzyl)-3-phenyl-7-(2-butan-1-yl)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- 30 (24) 1-(2-Trifluormethyl-benzyl)-3-phenyl-7-(2-butan-1-yl)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(25) 1-[(Chinoxalin-6-yl)methyl]-3-phenyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

5 (26) 1-(3-Fluor-benzyl)-3-phenyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(27) 1-(4-Fluor-benzyl)-3-phenyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

10

(28) 1-(3-Chlorbenzyl)-3-phenyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(29) 1-(4-Chlorbenzyl)-3-phenyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

15 (30) 1-[3-(Trifluormethyl)-benzyl]-3-phenyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(31) 1-[4-(Trifluormethyl)-benzyl]-3-phenyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

20

(32) 1-(3-Methoxy-benzyl)-3-phenyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(33) 1-(4-Methoxy-benzyl)-3-phenyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

25

(34) 1-[2-(Difluormethoxy)-benzyl]-3-phenyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

30 (35) 1-[3-(Difluormethoxy)-benzyl]-3-phenyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(36) 1-[4-(Difluormethoxy)-benzyl]-3-phenyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

5 (37) 1-[2-(Trifluormethoxy)-benzyl]-3-phenyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(38) 1-[3-(Trifluormethoxy)-benzyl]-3-phenyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

10 (39) 1-[4-(Trifluormethoxy)-benzyl]-3-phenyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(40) 1-(2-Cyano-3-methoxy-benzyl)-3-phenyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin  
15

Beispiel 2Dragées mit 75 mg Wirksubstanz

5	1	Dragéekern enthält:	
		Wirksubstanz	75,0 mg
		Calciumphosphat	93,0 mg
		Maisstärke	35,5 mg
		Polyvinylpyrrolidon	10,0 mg
10		Hydroxypropylmethylcellulose	15,0 mg
		Magnesiumstearat	<u>1,5 mg</u>
			230,0 mg

Herstellung:

- 15 Die Wirksubstanz wird mit Calciumphosphat, Maisstärke, Polyvinylpyrrolidon, Hydroxypropylmethylcellulose und der Hälfte der angegebenen Menge Magnesiumstearat gemischt. Auf einer Tablettiermaschine werden Preßlinge mit einem Durchmesser von ca. 13 mm hergestellt, diese werden auf einer geeigneten Maschine durch ein Sieb mit 1,5 mm-Maschenweite gerieben und mit der restlichen Menge
- 20 Magnesiumstearat vermischt. Dieses Granulat wird auf einer Tablettiermaschine zu Tabletten mit der gewünschten Form gepreßt.

Kerngewicht: 230 mg

Stempel: 9 mm, gewölbt

- Die so hergestellten Dragéekerne werden mit einem Film überzogen, der im wesentlichen aus Hydroxypropylmethylcellulose besteht. Die fertigen Filmdragées werden mit Bienenwachs geätzt.
- 25

Dragéegewicht: 245 mg.

Beispiel 3Tabletten mit 100 mg Wirksubstanz

## 5 Zusammensetzung:

## 1 Tablette enthält:

	Wirksubstanz	100,0 mg
	Milchzucker	80,0 mg
	Maisstärke	34,0 mg
10	Polyvinylpyrrolidon	4,0 mg
	Magnesiumstearat	<u>2,0 mg</u>
		220,0 mg

Herstellungsverfahren:

15 Wirkstoff, Milchzucker und Stärke werden gemischt und mit einer wäßrigen Lösung des Polyvinylpyrrolidons gleichmäßig befeuchtet. Nach Siebung der feuchten Masse (2,0 mm-Maschenweite) und Trocknen im Hordentrockenschrank bei 50°C wird erneut gesiebt (1,5 mm-Maschenweite) und das Schmiermittel zugemischt. Die preßfertige Mischung wird zu Tabletten verarbeitet.

20 Tablettengewicht: 220 mg

Durchmesser: 10 mm, biplan mit beidseitiger Facette  
und einseitiger Teilkerbe.

Beispiel 4Tabletten mit 150 mg Wirksubstanz

## 5 Zusammensetzung:

## 1 Tablette enthält:

Wirksubstanz	150,0 mg
--------------	----------

Milchzucker pulv.	89,0 mg
-------------------	---------

Maisstärke	40,0 mg
------------	---------

10 Kolloide Kieselsäure	10,0 mg
-------------------------	---------

Polyvinylpyrrolidon	10,0 mg
---------------------	---------

Magnesiumstearat	<u>1,0 mg</u>
------------------	---------------

	300,0 mg
--	----------

15 Herstellung:

Die mit Milchzucker, Maisstärke und Kieselsäure gemischte Wirksubstanz wird mit einer 20%igen wäßrigen Polyvinylpyrrolidonlösung befeuchtet und durch ein Sieb mit 1,5 mm-Maschenweite geschlagen.

20 Das bei 45°C getrocknete Granulat wird nochmals durch dasselbe Sieb gerieben und mit der angegebenen Menge Magnesiumstearat gemischt. Aus der Mischung werden Tabletten gepreßt.

Tablettengewicht:	300 mg
-------------------	--------

Stempel:	10 mm, flach
----------	--------------

Beispiel 5Hartgelatine-Kapseln mit 150 mg Wirksubstanz

5	1 Kapsel enthält:	
	Wirkstoff	150,0 mg
	Maisstärke getr.	ca. 180,0 mg
	Milchzucker pulv.	ca. 87,0 mg
	Magnesiumstearat	<u>3,0 mg</u>
10		ca. 420,0 mg

Herstellung:

Der Wirkstoff wird mit den Hilfsstoffen vermengt, durch ein Sieb von 0,75 mm-Maschenweite gegeben und in einem geeigneten Gerät homogen gemischt.

15 Die Endmischung wird in Hartgelatine-Kapseln der Größe 1 abgefüllt.

Kapselfüllung: ca. 320 mg

Kapselhülle: Hartgelatine-Kapsel Größe 1.

Beispiel 6

20

Suppositorien mit 150 mg Wirksubstanz

	1 Zäpfchen enthält:	
	Wirkstoff	150,0 mg
25	Polyethylenglykol 1500	550,0 mg
	Polyethylenglykol 6000	460,0 mg
	Polyoxyethylensorbitanmonostearat	<u>840,0 mg</u>
		2000,0 mg

30 Herstellung:

Nach dem Aufschmelzen der Suppositorienmasse wird der Wirkstoff darin homogen verteilt und die Schmelze in vorgekühlte Formen gegossen.



Beispiel 7Suspension mit 50 mg Wirksubstanz

5

100 ml Suspension enthalten:

	Wirkstoff	1,00 g
	Carboxymethylcellulose-Na-Salz	0,10 g
	p-Hydroxybenzoesäuremethylester	0,05 g
10	p-Hydroxybenzoesäurepropylester	0,01 g
	Rohrzucker	10,00 g
	Glycerin	5,00 g
	Sorbitlösung 70%ig	20,00 g
	Aroma	0,30 g
15	Wasser dest.	ad 100 ml

Herstellung:

Dest. Wasser wird auf 70°C erhitzt. Hierin wird unter Rühren p-Hydroxybenzoesäuremethylester und -propylester sowie Glycerin und Carboxymethylcellulose-Natriumsalz gelöst. Es wird auf Raumtemperatur abgekühlt und unter Rühren der Wirkstoff zugegeben und homogen dispergiert. Nach Zugabe und Lösen des Zuckers, der Sorbitlösung und des Aromas wird die Suspension zur Entlüftung unter Rühren evakuiert.

5 ml Suspension enthalten 50 mg Wirkstoff.

25

Beispiel 8Ampullen mit 10 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

30	Wirkstoff	10,0 mg
	0,01 n Salzsäure s.q.	
	Aqua bidest	ad 2,0 ml

Herstellung:

Die Wirksubstanz wird in der erforderlichen Menge 0,01 n HCl gelöst, mit Kochsalz isotonisch gestellt, sterilfiltriert und in 2 ml Ampullen abgefüllt.

5

Beispiel 9Ampullen mit 50 mg Wirksubstanz10 Zusammensetzung:

Wirkstoff	50,0 mg
0,01 n Salzsäure s.q.	
Aqua bidest	ad 10,0 ml

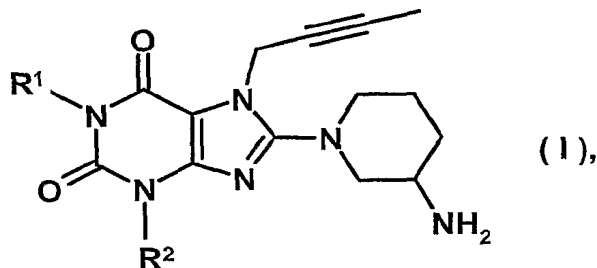
15 Herstellung:

Die Wirksubstanz wird in der erforderlichen Menge 0,01 n HCl gelöst, mit Kochsalz isotonisch gestellt, sterilfiltriert und in 10 ml Ampullen abgefüllt.

Patentansprüche

## 1. Verbindungen der allgemeinen Formel

5



in der

10  $R^1$  eine Benzyl-, 2-Fluorbenzyl-, 3-Fluorbenzyl-, 4-Fluorbenzyl-, 2-Chlorbenzyl-, 3-Chlorbenzyl-, 4-Chlorbenzyl-, 2-(Trifluormethyl)-benzyl-, 3-(Trifluormethyl)-benzyl- oder 4-(Trifluormethyl)-benzyl-Gruppe,

15 eine 2-Methoxybenzyl-, 3-Methoxybenzyl-, 4-Methoxybenzyl-, 2-(Difluormethoxy)-benzyl-, 3-(Difluormethoxy)-benzyl-, 4-(Difluormethoxy)-benzyl-, 2-(Trifluormethoxy)-benzyl-, 3-(Trifluormethoxy)-benzyl- oder 4-(Trifluormethoxy)-benzyl-Gruppe,

eine 2-Cyanobenzyl-, 3-Cyanobenzyl- oder 4-Cyanobenzyl-Gruppe,

20 eine 2-Cyano-3-methoxy-benzyl-, 2-Cyano-4-methoxy-benzyl-, 2-Cyano-5-methoxy-benzyl-, 2-Cyano-4-fluor-benzyl-, 2-Cyano-5-fluor-benzyl- oder 2-Cyano-6-fluor-benzyl-Gruppe,

eine 2-Oxo-2-phenyl-ethyl- oder 2-(3-Methoxy-phenyl)-2-oxo-ethyl-Gruppe,

25 eine 2-(3-Methyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzooxazol-4-yl)-2-oxo-ethyl-Gruppe,

eine (Pyridin-2-yl)methyl-, (3-Cyanopyridin-2-yl)methyl-, (6-Cyanopyridin-2-yl)methyl-, (5-Cyano-pyridin-2-yl)methyl-, (4-Cyano-pyridin-2-yl)methyl-, (4-Cyano-pyridin-3-

yl)methyl-, (3-Cyano-pyridin-4-yl)methyl-, (2-Cyano-pyridin-3-yl)methyl-, (2-Cyano-pyridin-4-yl)methyl-, (5-Cyano-pyridin-3-yl)methyl- oder (6-Cyano-pyridin-3-yl)methyl-Gruppe,

5 eine (3-Cyano-chinolin-2-yl)methyl-Gruppe,

eine (1-Cyano-isochinolin-3-yl)methyl- oder (4-Cyano-isochinolin-1-yl)methyl-Gruppe,

eine (4-Methyl-chinazolin-2-yl)methyl-Gruppe,

10

eine (Chinoxalin-6-yl)methyl- oder (2,3-Dimethyl-chinoxalin-6-yl)methyl-Gruppe, oder

eine ([1,5]Naphthyridin-2-yl)methyl-Gruppe und

15  $R^2$  eine Cyclopropyl- oder Phenylgruppe bedeuten,

deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

20 2. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in denen

$R^1$  wie in Anspruch 1 erwähnt definiert ist und  $R^2$  eine Cyclopropylgruppe bedeutet,

deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

25

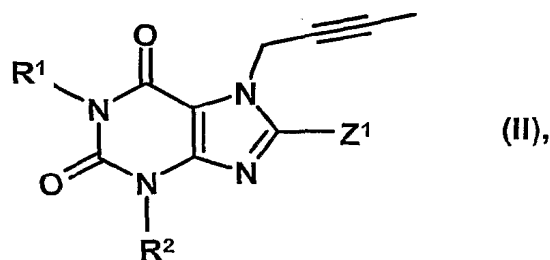
3. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in denen

$R^1$  wie in Anspruch 1 erwähnt definiert ist und  $R^2$  eine Phenylgruppe bedeutet,

30

deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

4. Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 3 mit anorganischen oder organischen Säuren.
- 5 5. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 3 oder ein physiologisch verträgliches Salz gemäß Anspruch 4 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.
6. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 4 zur  
10 Herstellung eines Arzneimittels, das zur Behandlung von Diabetes mellitus Typ I und Typ II, Arthritis, Adipositas, Allograft Transplantation und durch Calcitonin verursachte Osteoporose geeignet ist.
7. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 5, dadurch  
15 gekennzeichnet, daß auf nichtchemischen Weg eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 4 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.
8. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß den  
20 Ansprüchen 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß
- a) eine Verbindung der allgemeinen Formel



25

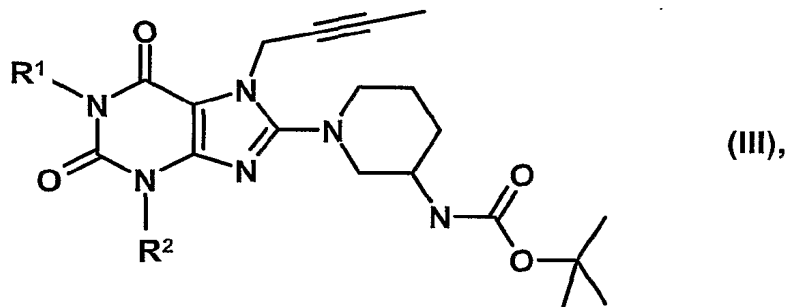
in der

 $R^1$  und  $R^2$  wie in den Ansprüchen 1 bis 3 erwähnt definiert sind und

Z<sup>1</sup> eine Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, eine substituierte Hydroxy-, Mercapto-, Sulfinyl-, Sulfonyl- oder Sulfonyloxygruppe darstellt, mit 3-Aminopiperidin, dessen Enantiomeren oder dessen Salzen umgesetzt wird, oder

5

b) eine Verbindung der allgemeinen Formel



10 in der R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> wie in den Ansprüchen 1 bis 3 erwähnt definiert sind, geschützt wird,

und/oder

15 anschließend gegebenenfalls während der Umsetzung verwendete Schutzgruppen abgespalten werden und/oder

die so erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I in ihre Enantiomeren und/oder Diastereomeren aufgetrennt werden und/oder

20

die erhaltenen Verbindungen der Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, übergeführt werden.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP2005/001587

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D473/06 A61K31/522 A61P3/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 02/068420 A (BOEHRINGER INGELHEIM) 6 September 2002 (2002-09-06) cited in the application page 1, line 8 - line 23; claims; examples	1-8
P, Y	WO 2004/018468 A (BOEHRINGER INGELHEIM) 4 March 2004 (2004-03-04) page 1; claims; examples	1-8

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \* & \* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

28 June 2005

Date of mailing of the international search report

06/07/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Helps, I

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Inter

Application No

PC1/EP2005/001587

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2002068420 A	06-09-2002	DE 10109021 A1	05-09-2002
		DE 10117803 A1	24-10-2002
		DE 10140345 A1	27-02-2003
		DE 10203486 A1	31-07-2003
		BG 108093 A	31-08-2004
		BR 0207767 A	30-03-2004
		CA 2435730 A1	06-09-2002
		CN 1492870 A	28-04-2004
		CZ 20032296 A3	12-11-2003
		EE 200300409 A	15-12-2003
		WO 02068420 A1	06-09-2002
		EP 1368349 A1	10-12-2003
		HU 0303614 A2	01-03-2004
		JP 2004522786 T	29-07-2004
		MX PA03007349 A	04-12-2003
		NO 20033726 A	21-08-2003
		PL 362737 A1	02-11-2004
		SK 10532003 A3	02-03-2004
		US 2002198205 A1	26-12-2002
		US 2004077645 A1	22-04-2004
		US 2004087587 A1	06-05-2004
		ZA 200305498 A	07-05-2004
WO 2004018468 A	04-03-2004	DE 10238243 A1	04-03-2004
		DE 10312353 A1	30-09-2004
		AU 2003253418 A1	11-03-2004
		CA 2496249 A1	04-03-2004
		WO 2004018468 A2	04-03-2004
		EP 1532149 A2	25-05-2005
		US 2004097510 A1	20-05-2004



## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

 Internationales Aktenzeichen  
 PCT/EP2005/001587

 A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
 IPK 7 C07D473/06 A61K31/522 A61P3/10

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

 Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
 IPK 7 C07D A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	WO 02/068420 A (BOEHRINGER INGELHEIM) 6. September 2002 (2002-09-06) in der Anmeldung erwähnt Seite 1, Zeile 8 - Zeile 23; Ansprüche; Beispiele	1-8
P, Y	WO 2004/018468 A (BOEHRINGER INGELHEIM) 4. März 2004 (2004-03-04) Seite 1; Ansprüche; Beispiele	1-8

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

° Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*Z\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

28. Juni 2005

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

06/07/2005

 Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
 Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Helps, I

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichung, die zur selben Patentfamilie gehören

Inter as Aktenzeichen

PCT/EP2005/001587

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 2002068420 A	06-09-2002	DE 10109021 A1	05-09-2002
		DE 10117803 A1	24-10-2002
		DE 10140345 A1	27-02-2003
		DE 10203486 A1	31-07-2003
		BG 108093 A	31-08-2004
		BR 0207767 A	30-03-2004
		CA 2435730 A1	06-09-2002
		CN 1492870 A	28-04-2004
		CZ 20032296 A3	12-11-2003
		EE 200300409 A	15-12-2003
		WO 02068420 A1	06-09-2002
		EP 1368349 A1	10-12-2003
		HU 0303614 A2	01-03-2004
		JP 2004522786 T	29-07-2004
		MX PA03007349 A	04-12-2003
		NO 20033726 A	21-08-2003
		PL 362737 A1	02-11-2004
		SK 10532003 A3	02-03-2004
		US 2002198205 A1	26-12-2002
		US 2004077645 A1	22-04-2004
		US 2004087587 A1	06-05-2004
		ZA 200305498 A	07-05-2004
WO 2004018468 A	04-03-2004	DE 10238243 A1	04-03-2004
		DE 10312353 A1	30-09-2004
		AU 2003253418 A1	11-03-2004
		CA 2496249 A1	04-03-2004
		WO 2004018468 A2	04-03-2004
		EP 1532149 A2	25-05-2005
		US 2004097510 A1	20-05-2004